



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2012

Endophänotypen in der psychiatrischen Forschung - Brückenschlag zwischen Genetik und Psychopathologie?

Quednow, Boris B ; Pintsov, O

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-52630>

Book Section

Published Version

Originally published at:

Quednow, Boris B; Pintsov, O (2012). Endophänotypen in der psychiatrischen Forschung - Brückenschlag zwischen Genetik und Psychopathologie? In: Böker, H; Seifritz, E. Psychotherapie und Neurowissenschaften : Integration, Kritik, Zukunftsaussichten. Bern: Hans Huber, 216-233.

13

Endophänotypen und Psychosenforschung

Boris B. Quednow und Oliver Pintsov

Das Endophänotypenkonzept wurde ursprünglich zur Erforschung der genetischen Basis der Schizophrenie entwickelt (Gottesman und Shields, 1972), doch unterdessen wird es auf nahezu alle psychiatrischen Krankheitsbilder angewendet, bei welchen eine genetische Komponente angenommen wird (Kendler und Neale, 2010). Aufgrund der engen historischen Verknüpfung soll dieses Konzept hier jedoch hauptsächlich am Beispiel der Schizophrenie besprochen werden, auch wenn dieselben Argumente – seien sie nun für oder gegen das Konzept – ebenso für andere komplexe psychiatrische Erkrankungen mit vermuteter genetischer Beteiligung gelten, wie z.B. Autismus, Bipolare Störung, Major Depression, Zwangserkrankungen, Aufmerksamkeitsstörungen (ADHD) oder Suchterkrankungen (Meyer-Lindenberg und Weinberger, 2006).

Ein Endophänotyp ist als vererbbares, quantifizierbares und stabiles Merkmal definiert, welches durch eine geringere Anzahl von Genen als der zugehörige komplexe Krankheitsphänotyp determiniert sein soll (Braff et al., 2007a). Ein Vorteil der Endophänotypen besteht darin, dass sie durch standardisierte, laborbasierte Methoden gemessen werden können, anstatt wie psychopathologische Symptome allein durch klinische Beobachtung erschlossen zu werden. Diese laborbasierten Methoden können sowohl neuropsy-

chologische Tests, Blutanalysen, als auch funktionelle Bildgebungsmethoden umfassen. In der heutigen Literatur werden zeitweise Begriffe wie intermediärer Phänotyp, biologischer Marker oder genetisches Merkmal (engl. *genetic trait*) synonym verwendet. Für die psychiatrische Forschung wurden zunächst folgende fünf Kriterien für die Endophänotypen vorgeschlagen (Gottesman und Gould, 2003; Zobel und Maier, 2004), welche bis heute weitgehend anerkannt werden, auch wenn sie später bisweilen geringfügig variiert wurden (vgl. auch Preston und Weinberger, 2005, Cannon und Keller, 2006):

1. Endophänotyp und Erkrankung sind in der Population assoziiert.
2. Der Endophänotyp ist vererbbar.
3. Der Endophänotyp ist stabil, er sollte schon vor Ausbruch der Erkrankung bestehen und wird nicht durch externe Einflüsse (z.B. Medikationseffekte) verändert.
4. Der Endophänotyp wird gemeinsam mit der Erkrankung vererbt (Kosegregation).
5. Von der Erkrankung nicht betroffene Angehörige zeigen ebenfalls eine erhöhte Assoziation mit dem Endophänotyp.

Zudem sollte der Endophänotyp ein neurobiologisch definierter Parameter sein, der möglichst einfach zu messen ist (Zobel und Maier, 2004).

13.1 Die Geschichte der Endophänotypen

Der Terminus Endophänotyp setzt sich aus dem griechischen Präfix *endo*, «innen» bedeutend, und dem von dem dänischen Botaniker Wilhelm Johannsen 1909 geprägten Begriff *Phänotyp*, «Erscheinungsbild», zusammen. Erstmals findet der Begriff 1966 Verwendung im Zusammenhang mit der geographischen Verteilung von Heuschreckenarten, welche offenbar nicht durch ihre äußere Gestalt, dem «Exophänotyp», sondern nur durch mikroskopisch zu erfassende chromosomale Merkmale unterschieden werden können (John und Lewis, 1966). Wenige Jahre später übernahmen Gottesman und Shields den Begriff dann für die medizinische (psychiatrische) Terminologie (Gottesman und Shields, 1972). Nach ihrer Definition sollte ein Endophänotyp ein internaler Phänotyp sein, welcher sich nur anhand von biochemischen Tests oder mikroskopischen Untersuchungen bestimmen lässt. Das Konzept verschwand zunächst für eine längere Zeit in der Versenkung und wurde ab Mitte der 1990er Jahre wieder aufgegriffen. Doch erst mit dem Beginn des 21. Jahrhunderts hat sich das Endophänotypenkonzept als Forschungsstrategie in der psychiatrischen Forschung durchgesetzt, auch weil andere Strategien, die genetische Basis diverser psychiatrischer Erkrankungen aufzuklären, bis dahin gescheitert waren (Gottesman und Gould, 2003).

Die Hoffnungen der psychiatrischen Forschung, die mit dem Endophänotypenkonzept einhergingen und nach wie vor einhergehen, wurden zunächst durch diverse Erfolge in der genetischen Lokalisation verschiedener erblicher Erkrankungen genährt. Die Identifikation eines einzelnen veränderten Gens (Triplet-Repeat Mutation des Huntington Proteins) auf Chromosom 4, welches Chorea Huntington verursacht (Gusella et al., 1983), leitete hierbei den Siegeszug der Molekulargenetik in der Medizin ein, welcher durch die vollständige Ent-

schlüsselung des menschlichen Genoms ihm Rahmen des *Human Genome Project* im Jahre 2000 weiter beschleunigt wurde (International Human Genome Sequencing Consortium, 2004). Durch die Nutzung der Endophänotypenstrategie gelang es in der Folge, der genetischen Verursachung weiterer Erkrankungen auf die Spur zu kommen. So führten spezifische elektroenzephalographische (EEG) Muster zur Lokalisation der juvenilen myoklonischen Epilepsie auf Chromosom 6 (Greenberg et al., 1988), erniedrigte Eisenserspiegel bei der Hämochromatose zur Identifikation einer genetischen Variante im HLA/A Komplex (Lalouel et al., 1985) und spezifische elektrokardiographische (EKG) Auffälligkeiten des Long-QT-Syndroms zu Erkenntnissen für die genetisch komplexeren QT-Syndrome (Vincent et al., 1992). Zusätzlich lassen sich auch die mit Darmkrebs assoziierte familiäre adenomatöse Polyposis coli (Leppert et al., 1987; Leppert et al., 1990), Arteriosklerose (Turner et al., 2006), Melanome (Blangero et al., 1992) oder auch Unterformen der Alzheimer Erkrankung (Sandbrink et al., 1996) als weitere erfolgreiche Beispiele genetischer Krankheitslokalisierung anführen.

13.2 Genetik der Schizophrenie

Seit Emil Kraepelin und Eugen Bleuler vor 100 Jahren die Schizophrenie als eigene Krankheitsentität klassifizierten (Kraepelin, 1909; Bleuler, 1911), bemüht sich die psychiatrische Forschung, zuverlässige biologische Marker und in den letzten Dekaden auch die genetische Basis der Erkrankung zu identifizieren. Obwohl wir seit langem wissen, dass die Schizophrenie eindeutig eine erbliche Erkrankung ist und ihre Heritabilität²¹ anhand

21 Der Heritabilitätsindex h^2 , welcher aus dem Vergleich der Krankheitsverteilung zwischen monozygoten und dizygoten Zwillingen errechnet wird, schätzt den Anteil der genetischen Varianz inklusive prä-, peri- und postnataler Einflüsse.

verschiedener Zwillingsstudien auf über 80 % geschätzt wird (Cardno und Gottesman, 2000), sind die genetischen Verursacher nach wie vor unbekannt (Williams et al., 2009). Dies liegt nicht zuletzt daran, dass die Gruppe der Schizophrenen, im Gegensatz zu Einzelgen-Erkrankungen wie zum Beispiel Chorea Huntington, zu den genetisch komplexen Erkrankungen zählt; das bedeutet, dass wahrscheinlich eine hohe Anzahl verschiedener Genveränderungen involviert ist.

Um potenzielle Risikogene zu identifizieren, bediente man sich in der Vergangenheit zunächst sogenannter Kopplungsstudien (*linkage studies*). Diese Studien suchten nach gemeinsamen Allelen mit hoher Penetranz, welche innerhalb des Stammbaumes einer Familie immer wieder auftreten und mit dem Auftreten der Erkrankung assoziiert sind. Erste Studien verwendeten noch kleine Familien und man bemühte sich zusehends größere Familien zu rekrutieren, um reliablere Stichproben zu erhalten. Die technische und statistische Verarbeitung dieser großen Datenmengen war schon früh möglich, weil Gene, die in der gleichen Region auf einem Chromosom liegen, die Tendenz haben, auch zusammen (gekoppelt) vererbt zu werden. Die Suche nach solchen Genveränderungen geschieht hypothesenfrei, d. h. man benötigt vorab keine Annahmen, welche die Suche leiten (Williams et al., 2009). Der bislang stärkste Geneffekt, der in Kopplungsstudien gefunden wurde, geht vom *Disrupted-In-Schizophrenia-1* (DISC1) Gen aus (Blackwood et al., 2001; Devon et al., 2001; Millar et al., 2001). Hier fand man in einer großen schottischen Familie eine Häufung von schizophrenen und affektiven Erkrankungen, die mit dieser Mutation, einer Translokation des Gens auf Chromosom 1, einhergingen. Dieser Befund konnte in einer amerikanischen Familie repliziert werden (Sachs et al., 2005). Dennoch kommt eine jüngst erschienene Metaanalyse über 32 Kopplungsstudien mit insgesamt 7476 Fällen zu dem

Schluss, dass kein einziger positiver Befund bestätigt werden kann, wenn man die notwendigen statistischen Korrekturen durchführt (Ng et al., 2009).

Da in Kopplungsstudien nur relativ große Genveränderungen detektiert werden können, braucht man für die Untersuchung kleinerer Mutationen Assoziationsstudien (*association studies*), in welchen berechnet werden kann, wie hoch das Krankheitsrisiko ist, wenn solche kleineren Genveränderungen auftreten. Hierbei werden kleine Basenaustauschungen in der DNA sequenziert – sogenannte *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs), die größtenteils stumm (synonym) sind, da sie nicht zu einer veränderten Proteinexpression führen, oder – in selteneren Fällen – funktionell (non-synonym), wenn es mit dem Basenaustausch auch zu dem Austausch einer Aminosäure und damit zu einem veränderten Protein kommt. Befindet sich eine solche Basenaustauschung nicht im proteinkodierenden Teil des Gens, sondern in den Genabschnitten, in welchen die Expression des Gens geregelt wird, kann ein eigentlich synonymer SNP durch eine veränderte Genexpression (z. B. mehr oder weniger Serotonin-Rezeptoren eines bestimmten Rezeptortyps) dennoch von funktioneller Bedeutung sein. In der Bevölkerung sind solche Polymorphismen sehr häufig, wodurch die funktionelle und damit wahrscheinlich auch die evolutionäre Relevanz eines einzelnen SNP normalerweise sehr klein sind. Um eine schwerwiegende Erkrankung wie die Schizophrenie erklären zu können, müssten somit mehrere Risiko-SNPs beteiligt sein, wobei hier die Schätzungen von einigen wenigen bis zu mehreren tausend SNPs reichen (Braff et al., 2007a; Williams et al., 2009). Aus diesem Grund wird dieser Ansatz auch das «Häufige Erkrankung-häufige Varianten»-Konzept (engl. *common disease-common variant concept*) genannt (Mitchell und Porteous, 2011). Das Problem bei dieser Art genetischer Studien liegt daran, dass a priori

Hypothesen benötigt werden, damit man weiß, wo und wonach man auf der langen DNA suchen soll. Dies setzt allerdings Vermutungen über die Pathogenese der Erkrankung voraus, die im Fall der Schizophrenien jedoch zahlreich und stark umstritten sind. Da die Anzahl der einzelnen Assoziationsstudien mittlerweile unüberschaubar ist, wurde eine internetbasierte Datenbank SZGene (www.szgene.org) ins Leben gerufen, in welcher fortlaufend alle Befunde in Metaanalysen bewertet werden und eine Rangreihenfolge der stärksten Assoziationsbefunde erstellt wird (Allen et al., 2008). Bei Redaktionsschluss sind bisher 1727 Einzelstudien mit über 1000 Genen und 8788 Polymorphismen in dieser Datenbank zusammengefasst und bewertet worden. Da solche SNPs in der gesunden Bevölkerung so häufig sind, ist die Erhöhung des Krankheitsrisikos bei Vorliegen eines einzelnen Risiko-SNPs nur sehr sehr klein. Die stärksten Befunde bewegen sich im Rahmen von weit unter 1 % Risikoerhöhung, so dass einzelnen SNPs keinerlei prädiktive Bedeutung zukommt. Ein weiterer Ansatz ist die Analyse von SNP-Kombinationen innerhalb eines Chromosomenabschnittes des gleichen Chromosoms, die als Haplotypen bezeichnet werden. So konnte zumindest in nordeuropäischen Populationen mehrfach bestätigt werden, dass eine Kombination verschiedener SNPs des Neuregulin-1 (*NRG1*) Gens das Risiko für eine Schizophrenie erhöht (Petryshen et al., 2005b; Alaerts et al., 2009).

Erst kürzlich ist es aufgrund der Fortschritte in der Gentechnologie möglich, individuell eine große Anzahl von Polymorphismen (> 1 Mio.) über das ganze Genom hinweg zu bestimmen und dadurch genomweite Assoziationsstudien (*genome-wide association studies* – GWAS) durchzuführen. Damit lassen sich die Vorzüge von Assoziationsstudien (die Möglichkeit auch kleine Geneffekte zu detektieren) mit denen von Kopplungsstudien (Hypothesenfreiheit) kombinieren (Williams et al.,

2009). Mit diesen GWAS wurden schon bedeutende Beiträge zur Erforschung der Ätiologie komplexer Erkrankungen wie Diabetes Typ II und Morbus Crohn geleistet (Lettre und Rioux, 2008). Allerdings bedarf diese Methode potenzieller Allele, die gehäuft in den Testpopulationen vorkommen; ein Phänomen, das für die Gruppe der Schizophrenien nicht zweifelsfrei bestätigt wurde (Williams et al., 2009). Auch die GWAS konnten bislang nur SNPs mit sehr kleinem Risikofaktor identifizieren. Nach einer in 2009 veröffentlichten Metaanalyse über verschiedene GWAS mit insgesamt 12 945 Patienten und 34 591 Kontrollen ging der stärkste Effekt vom *Transcription factor 4* (*TCF4*) aus, der aber das Risiko an einer Schizophrenie zu erkranken, nur um das 1,23-Fache erhöht (Stefansson et al., 2009). *TCF4* ist ein neuraler Progenitor, welcher die Ausdifferenzierung von Nervenzellen steuert. Genetische Veränderungen im *TCF4* wären gut mit der Hypothese vereinbar, welche die Schizophrenie als tiefgreifende Entwicklungsstörung auffasst (Stefansson et al., 2009).

Eine weitere Methode der heutigen genetischen Forschung ist die Identifikation sogenannter *Copy number variations* (CNVs). Für deren Detektion ist lediglich ein geringfügig höherer Aufwand als für herkömmliche genomweite Assoziationsstudien notwendig. Bei den CNVs handelt es sich um kleine chromosomale Veränderungen wie Duplikationen, Einfügungen, Deletionen oder Translokationen, die mindestens 1000 Basenpaare umfassen, aber auch mehrere Millionen Basenpaare groß sein können. Es gilt: Je mehr Basenpaare die CNVs umfassen, desto mehr Gene sind betroffen und desto mehr Symptome treten auf. Das Auftreten von kleinen CNVs (100–500 Kilobasenpaare [kb]) ist unabhängig von der Region mit einem moderat (1,15-fach) erhöhten Risiko für eine schizophrene Erkrankung verbunden, während sehr große chromosomale Deletionen oder Duplikationen (> 500 kb) in spezifischen Regionen, wie z.B. in 22q11, mit

einem bis zu 21,5-fach erhöhten Schizophrenie-Risiko einhergehen können (International Human Genome Sequencing Consortium, 2008; Stefansson et al., 2008). Allerdings sind so große genetische Aberrationen auch oft mit weiteren körperlichen und geistigen Anomalien verbunden, wie z. B. dem 22q11-Syndrom (*velo-cardio-faziales Syndrom*), welches mit schweren Herzfehlern, Fehlbildungen der Gefäße, Agenesie der Nebenschilddrüsen, aplastischem oder hypoplastischem Thymus und Gesichtsfehlbildungen verbunden sind. Häufige kleine wie auch seltene größere CNVs erhöhen wahrscheinlich das Risiko für eine Schizophrenie offenbar nur unspezifisch und können die große Gruppe der schizophrenen Erkrankungen nicht erklären (Williams et al., 2009).

Trotz ständiger Verbesserung der genetischen Methoden ist es jedoch bis dato nicht gelungen, überzeugende und statistisch signifikant einwandfreie Genkandidaten für die Entstehung der Schizophrenien zu identifizieren. Es scheint daher wahrscheinlich, dass unterschiedliche Kombinationen von möglicherweise Hunderten von SNPs, Kombinationen von SNPs und CNVs oder Kombinationen von mehreren CNVs die genetische Basis der Schizophrenie darstellen könnten, so dass die Mehrzahl der Patienten mit einer Schizophrenie keine gemeinsame genetische Basis aufweisen dürften (Need et al., 2009). Mitchell and Porteous (2011) kommen in ihrer Übersichtsarbeit hingegen zu dem Schluss, dass das Krankheitsbild der Schizophrenie nur durch einzelne sehr seltene Genvarianten mit hoher Penetranz zu erklären sei, welche erst durch spezifische Interaktionen untereinander (Epistase) den Phänotyp hervorrufen sollen. Ob nun ein *Common disease-common variants*-Modell oder das von Mitchell and Porteous favorisierte *Multiple rare variants*-Modell besser die genetische Basis der Schizophrenie erklären kann, werden weitere Studien überprüfen müssen. Die fehlenden Erfolge der genetischen Metho-

den in der psychiatrischen Forschung und im Speziellen in der Schizophrenieforschung stehen jedenfalls nach wie vor im starken Gegensatz zu der Bedeutung der Vererbung für die Entstehung der Erkrankung.

13.3 Endophänotypen der Schizophrenie

Wie wir gesehen haben, liegt das größte Problem in der Erforschung der genetischen Ursachen darin, dass die Diagnose einer Schizophrenie nach den modernen Klassifikationssystemen traditionellerweise und notgedrungen auf einer komplexen Phänomenologie verschiedener Symptome und Zeichen beruht, ohne dass die Ätiopathogenese einbezogen wird (dies trifft im übrigen für die meisten psychiatrischen Erkrankungen zu). Dadurch ist die Diagnose der Schizophrenie wahrscheinlich ein Schmelztiegel verschiedener Syndrome mit unterschiedlichen biologischen und genetischen Ursachen, aber einer gemeinsamen psychopathologischen Endstrecke, was eine Identifikation einzelner Krankheitsquellen in der Gesamtgruppe der Schizophrenien nahezu unmöglich macht. Eine Lösung des Problems könnte nun darin bestehen, Untergruppen verschiedener Schizophrenien zu identifizieren, die eine gemeinsame biologisch-genetische Basis besitzen. Dies würde sowohl bei der Früherkennung und vielleicht der Prävention psychotischer Erkrankungen helfen, als auch zur Entwicklung neuer spezifischerer Behandlungsstrategien beitragen. Ist erst einmal ein definiertes biologisches Substrat als Verursacher einer definierten Erkrankung erkannt, so lassen sich beispielsweise selektive Pharmaka entwickeln, welche die gewünschte Veränderung dieses Substrates zum Ziel haben. Die Endophänotypenstrategie kann auch dazu genutzt werden, um in einer heterogenen Krankheitsgruppe wie der Schizophrenie, die Individuen herauszufiltern, welche gemeinsam eine «krankhafte» Aus-

prägung eines spezifischen Endophänotyps besitzen. In einem weiteren Schritt lässt sich dann die erhoffte überschaubarere genetische Basis identifizieren, die dem simpleren Endophänotyp zugrunde liegt. So identifizierte Gene sollen dann definitionsgemäß ebenfalls an der Entstehung der Erkrankung beteiligt sein. Der Endophänotyp soll also näher an der genetischen Basis als der komplexe Krankheitsphänotyp sein, wodurch die Identifikation dieser Gene erleichtert werden könnte.

Es wurde bislang eine ganze Reihe von potenziellen Kandidaten für Endophänotypen respektive Biomarker in der Gruppe der Schizophrenen vorgeschlagen, und es kommen stetig neue hinzu. Allen und seine Mitarbeiter (2009) fassten die verschiedenen Ansätze und deren Befunde zusammen, wiesen aber zugleich darauf hin, dass in diesem sich rasant

entwickelnden Feld keine vollständige Auflistung aller vorgeschlagenen Endophänotypen möglich ist (s. **Tab. 13-1**). Insbesondere in der Methode der funktionellen Bildgebung werden laufend neue Endophänotypen postuliert (s. z.B. Pearlson und Calhoun, 2009).

Interessanterweise scheinen elektrophysiologische Maße zum einen die größten Effektstärken zu besitzen und zum anderen auch am besten zwischen schizophrenen Patienten, deren Angehörigen und gesunden Kontrollen zu diskriminieren (Allen et al., 2009). Einem elektrophysiologischen Maß kommt hierbei eine besondere Rolle zu, da es als eines der vielversprechensten Kandidaten gehandelt wird – die Präpuls-Inhibition (PPI) des akustischen Schreckreflexes. Mit diesem Paradigma wollen wir uns exemplarisch in der Folge genauer auseinandersetzen.

Tabelle 13-1: Mögliche Endophänotypen der Schizophrenie (Allen et al., 2009).

1. Strukturelle und funktionelle Hirnanomalien
 - Ventrikelvolumen
 - Volumen oder Oberfläche des Planum temporale
 - Volumen des Gyri temporalis superior
 - fMRI-Aktivierung während einer Arbeitsgedächtnis-Aufgabe
2. Sensorische Verarbeitung und Ereignis-korrelierte Potentiale
 - Prepulse-Inhibition
 - P50-Suppression
 - P300
 - N400
3. Neuromotorische Abweichungen
 - Augenfolgebewegungen (smooth pursuit eye movement)
 - Sakkaden und Antisakkaden in der Okulomotorik
 - Händigkeit
 - Neurologische Soft Signs
4. Neuropsychologie
 - Wisconsin Card Sorting Test (WCST, Regellernen)
 - Continuous Performance Test (CPT, Daueraufmerksamkeit)
 - Visuell-räumliches Gedächtnis
5. Physiologische Veränderungen
 - Niacin-Belastungsprobe
6. Kleinere physische Anomalien
 - Dysmorphologien

Als PPI bezeichnet man die umfassende Verminderung des Schreckreflexes, die auftritt, wenn man in einem Zeitfenster von 30–500 ms vor einem schreckauslösenden Stimulus einen schwächeren Stimulus präsentiert, der selbst keine Schreckqualität besitzt (Graham, 1975). Dieses Inhibitionsphänomen tritt in homologer Weise in allen höher entwickelten Spezies auf, so dass die zugrunde liegenden neurobiologischen Mechanismen im Tiermodell gut untersucht werden können (Braff und Geyer, 1990). Die Funktion der PPI ist nicht vollständig geklärt. Nach der «Schutz-Hypothese» von Graham (1975) spiegelt die Inhibition einen fest verschalteten negativen Feedback-Mechanismus wider, welcher die präattentive Verarbeitung schwacher Stimuli vor der Distraction durch nachfolgende intensive reflexauslösende Stimuli schützt. Vor allem klinische Befunde zur verminderten PPI bei schizophrenen Patienten trugen dazu bei, dass die PPI in der Folge als vornehmlich präattentiver Filterprozess konzeptualisiert wurde, der dazu dienen soll, irrelevante oder ablenkende Stimuli vor der bewussten Verarbeitung herauszufiltern, um eine Reizüberflutung des Gehirns zu verhindern (Braff et al., 1978, 1992, 2001). Mittlerweile hat sich die PPI als operationales Maß für diese angenommene sensomotorische Filterfunktion (engl. *sensorimotor gating*) etabliert. Davon abzugrenzen ist allerdings die sensorische Filterfunktion (engl. *sensory gating*), die mittels der P50-Suppression eines akustisch evozierten EEG-Signals operationalisiert wird. PPI und P50-Suppression scheinen unterschiedliche Inhibitionsprozesse abzubilden, da sie in der Mehrzahl der Studien nicht korreliert sind (Schwarzkopf et al., 1993; Oranje et al., 2006; Braff et al., 2007b), auch wenn eine jüngste Untersuchung vermuten lässt, dass es genetische Gemeinsamkeiten zwischen beiden Maßnahmen geben könnte (Greenwood et al., 2011).

Wie bereits angedeutet, wird die PPI als ein vielversprechender Endophänotyp der Schizo-

phrenie gehandelt (Gottesman und Gould, 2003). Dafür sprechen unter anderem die zahlreichen Hinweise auf eine Vererbbarkeit der Kapazität des sensomotorischen Gatings. Cadenhead und ihre Kollegen (2000) konnten beispielsweise zeigen, dass erstgradige, aber gesunde Verwandte schizophrener Patienten ein ähnlich ausgeprägtes PPI-Defizit wie ihre kranken Angehörigen aufweisen. Dieser Befund konnte mittlerweile von einer unabhängigen Arbeitsgruppe repliziert werden (Kumari et al., 2005). Wie Cadenhead und Mitarbeiter (2000) berichteten, war die PPI von gesunden und an Schizophrenie erkrankten Geschwistern mit $r = 0,66$ recht stark korreliert. Nach jüngsten Schätzungen des *Consortium on the Genetics of Schizophrenia* (COGS), die durch ihren multizentrischen Ansatz über einen PPI-Datensatz von 128 schizophrenen Patienten und 283 erstgradigen Angehörigen verfügten, liegt die Heritabilität (h^2) der PPI zwischen erkrankten und gesunden Personen bei 32 % (Greenwood et al., 2007). Eine Untersuchung an 142 gesunden weiblichen Zwillingen erbrachte hingegen eine erheblich höhere Heritabilität von über 50 % (Anokhin et al., 2003).

Auch im Tierversuch weist die PPI einen starken genetischen Einfluss auf. So zeigen verschiedene durch Inzucht genetisch vereinheitlichte Stämme von Mäusen eine stabil unterschiedlich ausgeprägte PPI (Willott et al., 1994; 2003). Verschiedene Ratten- und Mäuseseptämme offenbaren darüber hinaus eine unterschiedliche Ansprechbarkeit der PPI in Bezug auf die Beeinflussung durch serotonerge oder dopaminerge Substanzen (Kinney et al., 1999; Dulawa und Geyer, 2000). Präklinische Studien haben mittlerweile bestätigen können, dass die unterschiedlich ausgeprägte PPI zwischen verschiedenen Nagerstämmen eher genetische als epigenetische Einflüsse widerspiegelt (Francis et al., 2003; Swerdlow et al., 2004). Darüber hinaus zeigt die kontinuierliche Verteilung der PPI wie auch der Schreck-

reaktivität über die unterschiedlichen Inzuchtstämme hinweg, dass beide Parameter einen polygenetischen Hintergrund haben müssen (Geyer et al., 2002). Mittlerweile konnten bereits verschiedene spezifische Chromosomenabschnitte (*Quantitative Trait Loci*, QTL) bei Ratten und Mäusen identifiziert werden, die einen starken Einfluss auf die PPI zu haben scheinen (Joobert et al., 2002; Palmer et al., 2003; Petryshen et al., 2005a). Insbesondere ein oder mehrere Gene auf dem Maus-Chromosom 16 scheinen dabei eine Rolle zu spielen (Joobert et al., 2002; Petryshen et al., 2005a).

Jüngste Studien zeigen nun, dass auch beim Menschen verschiedene Genmutationen einen Einfluss auf das PPI ausüben können. Hong et al. (2008) berichteten als Erste, dass eine Mutation des *NRG1* (SNP rs3924999)-Gens bei Gesunden wie auch bei schizophrenen Patienten die Höhe der PPI beeinflussen kann. Das Signalprotein *NRG1* spielt eine wichtige Rolle in der neuronalen Entwicklung und bei synaptischen Funktionen und stellt ein wichtiges Suszeptibilitäts-gen im Zusammenhang mit der Schizophrenie dar (Harrison und Weinberger, 2005). Ein Zusammenhang zwischen diesem spezifischen SNP und der PPI konnte in einer späteren Studie zunächst nicht bestätigt werden (Quednow et al., 2009), unterdessen wurde aber in einer größeren Stichprobe eine Assoziation mit diesem und einem weiteren *NRG1* SNP gefunden (Roussos et al., 2011b). Mehrfach repliziert wurde hingegen ein Zusammenhang zwischen PPI und dem Val158Met-Polymorphismus des Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Gens vor allem bei gesunden männlichen Probanden (Roussos et al., 2008b; Quednow et al., 2009; 2010), während bei Frauen diese Assoziation nicht nachzuweisen ist (Montag et al., 2008; Quednow et al., 2009). Hierbei zeigten Träger der Met/Met-Ausprägung des COMT-Gens ein höheres PPI als die anderen Allel-Kombinationen. COMT hat einen starken Einfluss auf die do-

paminerge Neurotransmission und zählte eine zeitlang ebenfalls zu den Schizophrenie-Suszeptibilitäts-genen (Harrison und Weinberger, 2005).

Der Einfluss eines 5-HT_{2A}-Rezeptor SNPs auf die PPI wurde in zwei unabhängigen Studien ebenfalls bestätigt (Quednow et al., 2008, 2009). Homozygote Träger der stark gekoppelten T102C-C- und A-1438G-G-Allele zeigten dabei niedrigere PPI-Werte als alle anderen Varianten, und heterozygote Träger beider Polymorphismen wiesen intermediäre Ausprägungen des PPI auf. Interessanterweise ist das C-Allel des T102C-Polymorphismus' auch mit einer erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit für eine Schizophrenie verbunden (Abdolmaleky et al., 2004).

Ebenso wurden ein Einfluss des *TCF4*-Risikogens sowie eines SNPs im Gen des nikotinergen Acetylcholin-Rezeptors Subtyp 3 (*CHRNA3*) in jeweils zwei unabhängigen Stichproben repliziert (Petrovsky et al., 2010; Quednow et al., 2011). Weitere signifikante Assoziationen mit SNPs aus dem Dopamin D3-Rezeptor-Gen (Roussos et al., 2008a), dem d-Aminosäureoxidase (DAO)-Gen (Roussos et al., 2011a) sowie einem Haplotypenblock aus dem Prolindehydrogenase (PRODH)-Gen (Roussos et al., 2009) harren noch ihrer Bestätigung in weiteren unabhängigen Studien.

Die genetische Basis der PPI ist zurzeit die am besten untersuchte eines Endophänotyps der Schizophrenie. Die zahlreichen Befunde deuten allerdings daraufhin, dass es sich bei der PPI wie bei der Schizophrenie um ein polygenetisches Merkmal handelt. Zudem spiegeln die bisherigen genetischen Befunde entweder bereits bekannte neurochemische Einflussfaktoren aus dem serotonergen und dopaminergen System wider (Geyer et al., 2001), oder sie replizieren den Einfluss bereits bekannter Risikogene in der Schizophrenie, wie z.B. für die 5-HT_{2A}-Rezeptor Polymorphismen, *NRG1* oder den *TCF4*. Interessanterweise sind die Assoziationsbefunde zwischen PPI und Schizophrenie-

Risikogenen sehr viel stärker als zwischen den Risikogenen und der Erkrankung selbst. Weitere Untersuchungen müssen daher klären, ob Gen-Endophänotyp-Kombinationen im Sinne eines erweiterten Endophänotypenkonzeptes (Prasad und Keshavan, 2008) nicht doch zur Vorhersage und Frühintervention von Psychosen genutzt werden können.

13.4 Erhoffter Nutzen des Endophänotypenkonzeptes

Der Ursprung der Suche nach Endophänotypen psychiatrischer Erkrankungen wie den Schizophrenien liegt in dem Wunsch, diese komplexen Entitäten zu simplifizieren und der Quantifikation zugänglich zu machen. Die meisten psychiatrischen Erkrankungen werden bislang binär diagnostiziert, das heißt, entweder weist ein Patient spezifische Symptome respektive Symptomkomplexe auf, oder er tut dies nicht. So liegt die Lebenszeitprävalenz, an einer Schizophrenie zu erkranken, bei etwa 1 %, dementsprechend erkranken etwa 99 % der Population nicht. Eventuelle Zwischenstufen, welche wahrscheinlich sind, werden nicht erfasst oder unter Umständen anders klassifiziert. Das Endophänotypenkonzept sollte hier Abhilfe schaffen. Die meisten der derzeit diskutierten Endophänotypen sind klar quantifizierbar, wie z. B. die oben genannte PPI, oder auch weitere neurophysiologische, neuropsychologische oder neuroanatomische Endophänotypen. Doch welchen Nutzen hat die Verfügbarkeit quantitativer Daten? In erster Linie könnten sich hieraus prognostische Möglichkeiten ergeben. Menschen mit einem erhöhten Risiko für eine Schizophrenie könnten rechtzeitig erkannt und einem geeigneten Frühinterventionsprogramm, sei es therapeutischer oder pharmakologischer Natur, zugeführt werden. Das stetig wachsende Forschungsgebiet der Früherkennung psychotischer Erkrankungen würde die Verfügbarkeit solcher Endophänotypen begrüßen. Mithilfe der Endophänoty-

pen sollten die genetischen Pathomechanismen der Erkrankung identifiziert und klar abgrenzbare und biologisch definierte Subtypen in der Gruppe der Schizophrenien geschaffen werden. Mit der Identifikation dieser Mechanismen könnten neue pharmakologische Behandlungsstrategien entwickelt werden, die spezifischer und damit effizienter und nebenwirkungsärmer wirken. Bezieht sich beispielsweise die genetische Anomalie direkt auf die veränderte Proteinexpression eines Rezeptors, könnten vorhandene pharmakologische Interventionen besser genutzt oder neue selektive Pharmaka entwickelt werden. Auch wenn kein Neurotransmittersystem in der Genexpression involviert sein sollte, wären andere, völlig neue Behandlungsansätze denkbar. Kognitive Beeinträchtigungen, Negativsymptomatik und auch floride psychotische Symptome könnten dann möglicherweise kausal therapiert werden. Auch psychotherapeutische Konzepte oder kognitive Trainingsmodule könnten gezielter genutzt oder neu entwickelt werden. Damit einhergehend wären auch effizientere Tiermodelle zur Entwicklung neuerer pharmakologischer Strategien möglich. Die klare Identifikation des genetischen Hintergrundes von Endophänotypen könnte zur gezielten Züchtung von Knockout-Mäusen führen, die dann neuen medikamentösen Strategien ausgesetzt werden könnten.

Die Erfüllung eben dieses Wunsches der Schizophrenieforscher, klare ätiologische Ursachen zu finden, würde die gesamte Krankheitsklassifikation revolutionieren. Das klinisch-phänomenologische System würde einem neurobiologisch fundiertem weichen.

13.5 Kritik am Endophänotypenkonzept

Die basale Annahme der Endophänotypenstrategie, mithilfe der an der Genetik «näher» liegenden Endophänotypen die genetischen Mechanismen komplexer Erkrankungen wie

die der Schizophrenien zu entschlüsseln, ist umstritten. So analysierten Flint und Munafo (2007) in der Diskussion ihres Übersichtartikels die genetische Komplexität der Endophänotypen und kamen zu dem Schluss, dass diese nicht weniger ausgeprägt sein muss als die der komplexen Erkrankung selbst. Sie belegen dies mit tierexperimentellen Vergleichsdaten und schlussfolgern, dass der Nutzen der Endophänotypen vermutlich nicht in der zugänglicheren Entschlüsselung der Genetik psychiatrischer Erkrankungen liegt, sondern eher in ihrer Verwendung als Vulnerabilitätsmarker oder biologischer Krankheitsmarker, anhand derer sich auch der Krankheitsprozess erforschen lasse.

Viele vorgeschlagene Endophänotypen genügen bislang nicht den von Gottesman und Gould (2003) aufgestellten Kriterien. So ist der Anspruch der zeitlichen Stabilität über den Krankheitsverlauf hinweg (dass z.B. spezifische Defizite schon vor Ausbruch der Erkrankung bestehen) oft zu wenig nachgewiesen. Vor allem neuropsychologische Marker, wie die Daueraufmerksamkeit und Gedächtnisparameter, scheinen sich beispielsweise erst mit dem nahenden Beginn der Erkrankung zu verschlechtern (Frommann et al., 2011). Nach Wissen der Autoren konnten bislang nur für einige wenige Endophänotypen, wie die akustisch evozierte P300, die P50-Suppression und die PPI (mit Ausnahme der Invarianz gegenüber dem Medikationseffekt; siehe unten), nachgewiesen werden, dass alle Kriterien nach Gottesman und Gould (2003) inklusive der zeitlichen Stabilität erfüllt werden.

Auf der andern Seite erscheint die ursprüngliche Annahme, dass ein Endophänotyp auch gegen Medikationseffekte immun sein solle (Gottesman und Gould, 2003), bei näherer Betrachtung wenig plausibel und sollte unserer Meinung nach aus dem Kriterienkatalog gestrichen werden. So konnte beispielsweise mehrfach gezeigt werden, dass genetische Veränderungen im Bereich des

serotonergen und dopaminergen Systems einen Einfluss auf die PPI haben (Quednow et al., 2008; Roussos et al., 2008a; 2008b; 2009; 2010); dies deckt sich mit den pharmakologischen Befunden aus Tier- und Humanversuchen, in welchen gezeigt wurde, dass die PPI sehr sensibel für serotonerge und dopaminerge Stimulationen ist (Geyer et al., 2001). Dass die genetischen Einflussfaktoren so stark sein sollen, dass Medikationseffekte sie nicht verändern, ist zumindest bei allen Genen, welche die verschiedenen Neurotransmittersysteme betreffen, wenig wahrscheinlich. Die pharmakologische Sensibilität eines physiologischen Parameters könnte im Falle der PPI eher als Unterstützung des Endophänotypenkonzeptes dienen.

Die meisten Endophänotypen zeigen weder eine ausgeprägte Spezifität für eine bestimmte Erkrankung noch eine hohe Sensibilität in der Detektion eines Defizits. Dies mag unter anderem daran liegen, dass keine ätiologisch-biologische Krankheitsklassifikation existiert und Patientengruppen nach den rein phänomenologisch orientierten Klassifikationen rekrutiert werden. Ein Umstand, welchen die Endophänotypenforschung ja gerade zu ändern versucht. Endophänotypen in einer Stichprobe von nach DSM-IV oder ICD-10 diagnostizierten Patienten mit einer Schizophrenie und deren Angehörigen zu untersuchen, führt unweigerlich zu wenig trennscharfen Ergebnissen, da gerade diese Einschlusskriterien für die Patienten nach neurobiologisch nicht verifizierbaren Krankheitsklassifikationen definiert sind. Anders gesagt: Wenn wir unterschiedliche biologische Ätiologien für die Gruppe der Schizophrenien postulieren, werden wir diese vermutlich aufgrund einer unzureichenden Effektstärke schwieriger in meist kleinen Gruppen von heterogen Erkrankten finden. Die in der Forschung bislang noch selten angewendete Methode, lediglich einzelne, psychopathologisch fundierte Symptome oder Syndrome als Einschlusskriterien

für neurobiologische Untersuchungen zu verwenden, wäre eine Möglichkeit dieses Problem zu umgehen. Eine andere Lösung wäre es, ausreichend große Stichproben von Patienten zu untersuchen, die zunächst nach den klassischen Kriterien rekrutiert werden und welche dann – z.B. anhand von Cluster-analytischen Methoden – nach genetischer und endophänotypischer Ähnlichkeit in Subformen gruppiert werden könnten. Einen solchen Ansatz verfolgt das COGS-Konsortium in einer großen Multi-Center-Studie, in welcher Patienten mit einer Schizophrenie, ihre Angehörigen und repräsentative Kontrollprobanden mit einer Batterie verschiedener Endophänotypen untersucht und genotypisiert werden (Calkins et al., 2007). Bislang konnten mehr als 1500 Personen rekrutiert werden (Stone et al., 2011). In einer jüngst veröffentlichten Zwischenauswertung der Daten von 534 schizophrenen Patienten und deren Angehörigen, bei der eine Varianzkomponenten-basierte Assoziationsanalyse angewendet wurde, konnten 46 Gene identifiziert werden, die mit den untersuchten Endophänotypen (PPI, P50-Suppression, Antisakkaden, Daueraufmerksamkeit, verbales Arbeitsgedächtnis, verbales Lernen, Abstraktion, Gesichtsgedächtnis, räumliches Gedächtnis, räumliche Verarbeitung, sensorische Geschicklichkeit und Emotionserkennung) zusammenhängen (Greenwood et al., 2011). Besonders interessant ist der Befund, dass einzelne Gene gleich mit mehreren Endophänotypen zusammenhängen (z.B. *NOS1AP*, *DISC1*, *CTNNA2*, *ERBB4*, *GRID2*, *GRM1*, *RELN*, *NRG1*). Dieser Pleiotropie genannte Effekt könnte ein Hinweis darauf sein, dass es eben doch einen direkten Zusammenhang zwischen Erkrankung, Endophänotyp und Gen geben kann. Dieser Ansatz könnte daher nun ebenso dazu genutzt werden, um Subgruppen von Patienten mit ähnlicher genetischer Basis und ähnlicher Ausprägung in verschiedenen Endophänotypen zu identifizieren. Diese Analysen der COGS-Stichprobe

stehen allerdings bislang noch aus. Bemerkenswert ist auch, dass mehrere Gene, die mit dem glutamatergen System zusammenhängen, starke Assoziationen zu mehreren Endophänotypen aufwiesen, was insbesondere die Glutamathypothese der Schizophrenie unterstützt (Greenwood et al., 2011).

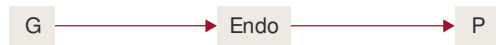
Das Problem der Spezifität und Sensitivität bleibt nach wie vor ungelöst, denn es gibt derzeit keinen Endophänotyp, der für eine einzelne Erkrankung charakteristisch wäre oder der keine starke Überlappung mit der gesunden Population zeigt. Die PPI ist beispielsweise nicht nur bei der Schizophrenie, sondern auch in der bipolaren Störung mit psychotischen Episoden, den Zwangserkrankungen, der Chorea Huntington und dem Tourette-Syndrom erniedrigt (zur Übersicht siehe Quednow, 2008). Zudem zeigen einige gesunde Probanden sehr tiefe PPI Werte ohne psychotische Merkmale aufzuweisen, während auch viele schizophrene Patienten hohe PPI-Werte offenbaren (Quednow, 2008).

Spezielle Schwierigkeiten findet man im Forschungsbereich der *«imaging genetics»* (Meyer-Lindenberg und Weinberger, 2006), in welchem mit den Mitteln der Bildgebung erhobene funktionelle oder anatomische Veränderungen spezifischer Hirnstrukturen mit ausgewählten Kandidatengenen assoziiert werden. Ein Problem dieser Forschung sind die zumeist begrenzten Stichprobengrößen, die extrem anfällig für falsch positive Befunde sind. Zudem wurden in den bisherigen Studien oft nicht-genetische Faktoren nicht ausreichend kontrolliert, und in funktionellen Bildgebungsstudien wurden oft Verhaltensparadigmen verwendet, welche keine plausible Verknüpfung mit der untersuchten genetischen Basis haben. Auch die oftmals willkürlich erscheinende Auswahl der Kandidatengene gestaltet sich problematisch (Bigos und Weinberger, 2010).

Kendler und Neale (2010) unterscheiden in ihrer konzeptuellen Analyse des Konstruktes zwei verschiedene Endophänotypen-Modelle:

ein Vermittlungsmodell (*mediational model*) und ein Anfälligkeitsindex-Modell (*liability-index model*). Im Vermittlungsmodell verursacht die genetische Varianz eines oder mehrerer Gene die Varianz eines Endophänotyps, welcher in der Folge seinerseits die Erkrankung verursacht (s. Abb. 13-1, Modell A). Im Anfälligkeitsindex-Modell beeinflusst die genetische Varianz die endophänotypische Varianz und die Erkrankung direkt, ohne dass der Endophänotyp und die Erkrankung kausal zusammenhängen – der Endophänotyp wäre damit ein Epiphänomen (s. Abb. 13-1, Modell C).

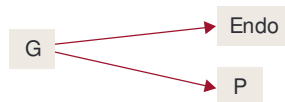
A) Der Endophänotyp im Krankheitsverlauf



B) Der Endophänotyp ist die Konsequenz von (i) Krankheitssymptomen oder dem (ii) Zustand (bspw. medikamentöse Behandlung)



C) Der Endophänotyp ist ein Epiphänomen



D) Verschiedene Gene werden mit dem Endophänotyp und der Krankheit assoziiert



E) Der Endophänotyp entsteht aus nicht-genetischen Faktoren

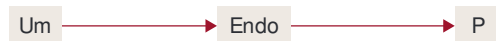


Abbildung 13-1: Zusammenhänge (vereinfacht und schematisch) zwischen mutmaßlichen Endophänotypen, Genen und Krankheit (modifiziert nach Walters und Owen, 2007). In der Realität sind verschiedene Kombinationen aus diesen vereinfachten Darstellungen wahrscheinlich. G = Gene, Um = Umweltfaktoren, Endo = möglicher Endophänotyp, P = Krankheitsphänotyp.

Kendler und Neale (2010) greifen damit eine schon früher geäußerte Kritik auf (Walters und Owen, 2007), in welcher angezweifelt wurde, ob ein Endophänotyp einen möglichen kausalen Zusammenhang zwischen Genetik und Erkrankung erklären kann. Verschiedene Beziehungen zwischen Genetik, Endophänotypen und Erkrankung sind denkbar, so dass letztlich nicht zu entscheiden sein könnte, welche Beziehung zutrifft. Die Abbildung 3-14 (S. ##) und die Tabelle 13-2 fassen neben dem Vermittlungs- (A) und dem Anfälligkeitsindex-Modell (C) noch weitere mögliche Muster der Endophänotyp-Gen-Krankheits-Beziehungen zusammen.

Die Vorstellung des Vermittlungsmodells beinhaltet unter anderem, dass eine potenzielle therapeutische Modifikation der Endophänotypen auch eine Veränderung der Phänomenologie der Erkrankung selbst nach sich zieht. Dieser logische Schluss lässt sich bislang jedoch nicht empirisch untermauern. Tritt der Endophänotyp statt als Folge eher als Epiphänomen der genetischen Grundlage auf, wie es das Anfälligkeitsindex-Modell nahe legt, würde lediglich eine Veränderung auf genetischer Ebene (bzw. auf der Ebene der genetisch bedingten neurobiologischen Substrate) mit einer Veränderung in der Phänomenologie der Erkrankung einhergehen. Kendler und Neale (2010) räumen weiterhin ein, dass auch Umwelteinflüsse zwischen Endophänotypen und Erkrankungen vermitteln können – ein Umstand, der bisher kaum untersucht wurde.

Um die tatsächlichen Beziehungen von Endophänotypen, Genetik, Erkrankung und Umwelt zu untersuchen, werden aufwändige Studien notwendig sein, wie z.B. longitudinale Studien mit erkrankten Zwillingen über große Beobachtungszeiträume. Um das Vermittlungsmodell zu testen, wäre es zudem möglich, bei noch gesunden Hochrisiko-Personen typische Endophänotypenausprägungen durch spezifische Behandlungsmaßnahmen zu verbessern, um zu prüfen, ob diese Maßnahmen das Er-

Tabelle 13-2: Der Einfluss des Zusammenhangs zwischen Genen und Endophänotyp auf unterschiedliche Kriterien für Endophänotypen.

Der Zusammenhang zwischen Genen und einem mutmaßlichen Endophänotyp beeinflusst verschiedene vorgeschlagene Kriterien für Endophänotypen (modifiziert nach Walters und Owen, 2007). G = Gene, Um = Umweltfaktoren, Endo = möglicher Endophänotyp, P = Krankheitsphänotyp.

| aus Abb. 1 | Zusammenhang Genotyp/Endo-phänotyp | vererbbar | assoziiert in der Population | unabhängig vom Zustand | ↑ in nicht-betroffenen Verwandten | Gemeinsame Vererbung mit Krankheit | assoziiert mit Krankheits-Allel | Experimentell nützlich | im Gen – Krankheits-Verlauf |
|------------|--|-----------|------------------------------|------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|------------------------|-----------------------------|
| A | $G \rightarrow \text{Endo} \rightarrow P$ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| B | $G \rightarrow P \rightarrow \text{Endo}$ | x/✓ | ✓ | x | x | ✓ | ✓ | x | x |
| C | $G \rightarrow \begin{matrix} \text{Endo} \\ P \end{matrix}$ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | x |
| D | $G1 \rightarrow P1$ $G2 \rightarrow \text{Endo}$ | ✓ | x | ✓ | x | x | x | x | x |
| E | $Um \rightarrow \text{Endo} \rightarrow P$ | x | ✓ | ✓ | ✓/x | ✓/x | x | x | x |

krankungsrisiko vermindern können (Kendler und Neale, 2010). Eine ältere Studie von Kendler und Mitarbeitern (1993) konnte zeigen, dass der Depressions-Endophänotyp «Neurotizismus» zwar mit dem genetischen Risiko für eine Major Depression korreliert war, aber keine vermittelnde Funktion zwischen eben dieser Genetik und der Erkrankung bestand. Die Studie stützt damit eher das Anfälligkeitsindex-Modell. Für die Gruppe der Schizophrenen und ihre Endophänotypen stehen solche Untersuchungen bisher noch aus.

Auch wenn eine Gen-Endophänotypenbeziehung in einigen Fällen zunächst evident erscheint, besteht nicht automatisch auch ein Zusammenhang mit einer Erkrankung, wie der bestätigte Zusammenhang zwischen dem Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Gen und der Arbeitsgedächtnisleistung zeigt (Bilder et al., 2004). Der COMT-Val158Met-Polymorphismus, der sowohl einen Einfluss auf die Dopaminkonzentration im Frontalhirn als auch auf die Arbeitsgedächtnisleistung ausübt (Tunbridge et al., 2006; Lewandowski, 2007; Williams et al.,

2007), tritt – trotz des naheliegenden Zusammenhangs zur Dopaminhypothese der Schizophrenie und den bekannten Arbeitsgedächtnisstörungen in der Erkrankung – bei schizophrenen Patienten nicht häufiger auf als bei Gesunden, wie zunächst vermutet wurde (Egan et al., 2001; Williams et al., 2007).

Schlussfolgerungen

Die Endophänotypenforschung steht erst am Anfang und trotz aller Kritik bleibt das Endophänotypenkonzept ein spannender und vielversprechender Ansatz, um neue, biologisch definierte Subgruppen der Schizophrenie zu bestimmen oder die Früherkennung und -intervention zu erleichtern. Ob Endophänotypen auch bei der Erforschung der genetischen Grundlagen von psychiatrischen Erkrankungen helfen können, ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht entschieden; derzeit gibt es gute Argumente sowohl dafür als auch dagegen.

Wie könnte man nun die kritischen Aspekte nutzen, um das Konzept zu verbessern und die damit verbunden Hoffnungen zu nähren? Zunächst könnte man versuchen, die Einschlusskriterien der Probanden einheitlicher und biologisch plausibler zu gestalten. Eine Möglichkeit wäre ein psychopathologisch fokussierter Ansatz, nach welchem diagnoseunabhängig Einzelsymptome wie Wahn, akustische Halluzinationen oder auch formale Denkstörungen untersucht werden könnten. Durch diesen Ansatz wäre es möglich, an der Psychopathologie ausgerichtete, spezifische Endophänotypen zu finden. Die Anwendung multivariater statistischer Verfahren und verschiedener Endophänotypen in großen, am besten längsschnittlich beobachteten Stichproben ist sehr aufwändig, könnte aber zu neuen Erkenntnissen in der Bildung von ätiopathogenetisch ähnlichen Krankheits-Subgruppen führen. Und nicht zuletzt müssen wir mittels explorativer Forschungsansätze nach neuen Endophänotypen Ausschau halten, die spezifischer für ein Symptom, Syndrom oder eine Erkrankung sind als die bisher verfügbaren Maße. Die nächsten Jahre werden zeigen, ob sich das Endophänotypenkonzept einen bedeutenden Platz in der Geschichte der psychiatrischen Forschung verdienen oder scheitern wird.

Danksagung

Wir danken Oliver G. Bosch und Lea Hulka für die kritischen Anmerkungen und hilfreichen Verbesserungsvorschläge zum Text. Boris B. Quednow wurde im Rahmen einer Förderprofessur vom Schweizerischen Nationalfonds unterstützt (Förderung PP00P1-123516/1).

Literatur

- Abdolmaleky, H.M.; Faraone, S.V.; Glatt, S.J.; Tsuang, M.T. (2004): Meta-analysis of association between the T102C polymorphism of the 5HT2a receptor gene and schizophrenia. *Schizophr Res*, 67:53–62.
- Alaerts, M.; Ceulemans, S.; Forero, D.; Moens, L.N.; De Zutter, S.; Heyrman, L.; Lenaerts, A.S.; Norrback, K.F.; De Rijk, P.; Nilsson, L.G.; Goossens, D.; Adolfsson, R.; Del-Favero, J. (2009): Support for NRG1 as a susceptibility factor for schizophrenia in a northern Swedish isolated population. *Arch Gen Psychiatry*, 66:828–837.
- Allen, A.J.; Griss, M.E.; Folley, B.S.; Hawkins, K.A.; Pearlson, G.D. (2009): Endophenotypes in schizophrenia: a selective review. *Schizophr Res*, 109:24–37.
- Allen, N.C.; Bagade, S.; McQueen, M.B.; Ioannidis, J.P.; Kavvoura, F.K.; Khoury, M.J.; Tanzi, R.E.; Bertram, L. (2008): Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nat Genet*, 40:827–834.
- Anokhin, A.P.; Heath, A.C.; Myers, E.; Ralano, A.; Wood, S. (2003): Genetic influences on prepulse inhibition of startle reflex in humans. *Neurosci Lett*, 353:45–48.
- Bigos, K.L.; Weinberger, D.R. (2010): Imaging genetics – days of future past. *Neuroimage*, 53:804–809.
- Bilder, R.M.; Volavka, J.; Lachman, H.M.; Grace, A.A. (2004): The catechol-O-methyltransferase polymorphism: relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology*, 29:1943–1961.
- Blackwood, D.H.; Fordyce, A.; Walker, M.T.; St Clair, D.M.; Porteous, D.J.; Muir, W.J. (2001): Schizophrenia and affective disorders — cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 findings in a family. *Am J Hum Genet*, 69:428–433.
- Blangero, J.; Williams-Blangero, S.; Kammerer, C.M.; Towne, B.; Konigsberg, L.W. (1992): Multivariate genetic analysis of nevus measurements and melanoma. *Cytogenet Cell Genet*, 59:179–181.
- Bleuler, E. (1911): Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien. In: Aschaffenburg, G. (ed.): *Handbuch der Psychiatrie. Spezieller Teil, 4. Abteilung, 1. Hälfte*. Deuticke, Leipzig.

- Braff, D.L.; Freedman, R.; Schork, N.J.; Gottesman, I.I. (2007a): Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophr Bull*, 33:21–32.
- Braff, D.L.; Geyer, M.A. (1990): Sensorimotor gating and schizophrenia. Human and animal model studies. *Arch Gen Psychiatry*, 47:181–188.
- Braff, D.L.; Geyer, M.A.; Swerdlow, N.R. (2001): Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology (Berl)*, 156:234–258.
- Braff, D.L.; Grillon, C.; Geyer, M.A. (1992): Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*, 49:206–215.
- Braff, D.L.; Light, G.A.; Swerdlow, N.R. (2007b): Prepulse Inhibition and P50 Suppression Are Both Deficient but not Correlated in Schizophrenia Patients. *Biol Psychiatry*, 61:1204–1207.
- Braff, D.L.; Stone, C.; Callaway, E.; Geyer, M.; Glick, I.; Bali, L. (1978): Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology*, 15:339–343.
- Cadenhead, K.S.; Swerdlow, N.R.; Shafer, K.M.; Diaz, M.; Braff, D.L. (2000): Modulation of the startle response and startle laterality in relatives of schizophrenic patients and in subjects with schizotypal personality disorder: evidence of inhibitory deficits. *Am J Psychiatry*, 157:1660–1668.
- Calkins, M.E.; Dobie, D.J.; Cadenhead, K.S.; Olincy, A.; Freedman, R.; Green, M.F.; Greenwood, T.A.; Gur, R.E.; Gur, R.C.; Light, G.A.; Mintz, J.; Nuechterlein, K.H.; Radant, A.D.; Schork, N.J.; Seidman, L.J.; Siever, L.J.; Silverman, J.M.; Stone, W.S.; Swerdlow, N.R.; Tsuang, D.W.; Tsuang, M.T.; Turetsky, B.I.; Braff, D.L. (2007). The Consortium on the Genetics of Endophenotypes in Schizophrenia: model recruitment, assessment, and endophenotyping methods for a multisite collaboration. *Schizophr Bull*, 33:33–48.
- Cannon, T.D.; Keller, M.C. (2006): Endophenotypes in the genetic analyses of mental disorders. *Annu Rev Clin Psychol*, 2:267–290.
- Cardno, A.G.; Gottesman, I.I. (2000): Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet*, 97:12–17.
- Devon, R.S.; Anderson, S.; Teague, P.W.; Burgess, P.; Kipari, T.M.; Semple, C.A.; Millar, J.K.; Muir, W.J.; Murray, V.; Pelosi, A.J.; Blackwood, D.H.; Porteous, D.J. (2001): Identification of polymorphisms within Disrupted in Schizophrenia 1 and Disrupted in Schizophrenia 2, and an investigation of their association with schizophrenia and bipolar affective disorder. *Psychiatr Genet*, 11:71–78.
- Dulawa, S.C.; Geyer, M.A. (2000): Effects of strain and serotonergic agents on prepulse inhibition and habituation in mice. *Neuropharmacology*, 39:2170–2179.
- Egan, M.F.; Goldberg, T.E.; Kolachana, B.S.; Callicott, J.H.; Mazzanti, C.M.; Straub, R.E.; Goldman, D.; Weinberger, D.R. (2001): Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98:6917–6922.
- Flint, J.; Munafo, M.R. (2007): The endophenotype concept in psychiatric genetics. *Psychol Med*, 37:163–180.
- Francis, D.D.; Szega, K.; Campell, G.; Martin, W.D.; Insel, T.R. (2003): Epigenetic sources of behavioral differences in mice. *Nat Neurosci*, 6:445–446.
- Frommann, I.; Pukrop, R.; Brinkmeyer, J.; Bechdolf, A.; Ruhrmann, S.; Berning, J.; Decker, P.; Riedel, M.; Moller, H.J.; Wolwer, W.; Gaebel, W.; Klosterkotter, J.; Maier, W.; Wagner, M. (2011): Neuropsychological Profiles in Different At-Risk States of Psychosis: Executive Control Impairment in the Early – and Additional Memory Dysfunction in the Late – Prodromal State. *Schizophr Bull*, 37:861–873.
- Geyer, M.A.; Krebs-Thomson, K.; Braff, D.L.; Swerdlow, N.R. (2001): Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology (Berl)*, 156:117–154.
- Geyer, M.A.; McIlwain, K.L.; Paylor, R. (2002): Mouse genetic models for prepulse inhibition: an early review. *Mol Psychiatry*, 7:1039–1053.
- Gottesman, I.I.; Gould, T.D. (2003): The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, 160:636–645.
- Gottesman, I.I.; Shields, J. (1972): Schizophrenia and Genetics: A Twin Study Vantage Point. Academic Press, New York.
- Graham, F.K. (1975): Presidential Address, 1974. The more or less startling effects of weak prestimulation. *Psychophysiology*, 12:238–248.
- Greenberg, D.A.; Delgado-Escueta, A.V.; Maldonado, H.M.; Widelitz, H. (1988): Segregation analysis of juvenile myoclonic epilepsy. *Genet Epidemiol*, 5:81–94.
- Greenwood, T.A.; Braff, D.L.; Light, G.A.; Cadenhead, K.S.; Calkins, M.E.; Dobie, D.J.; Freedman,

- R.; Green, M.F.; Gur, R.E.; Gur, R.C.; Mintz, J.; Nuechterlein, K.H.; Olincy, A.; Radant, A.D.; Seidman, L.J.; Siever, L.J.; Silverman, J.M.; Stone, W.S.; Swerdlow, N.R.; Tsuang, D.W.; Tsuang, M.T.; Turetsky, B.I.; Schork, N.J. (2007): Initial heritability analyses of endophenotypic measures for schizophrenia: the consortium on the genetics of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 64: 1242–1250.
- Greenwood, T.A.; Lazzaroni, L.C.; Murray, S.S.; Cadenhead, K.S.; Calkins, M.E.; Dobie, D.J.; Green, M.F.; Gur, R.E.; Gur, R.C.; Hardiman, G.; Kelsoe, J.R.; Leonard, S.; Light, G.A.; Nuechterlein, K.H.; Olincy, A.; Radant, A.D.; Schork, N.J.; Seidman, L.J.; Siever, L.J.; Silverman, J.M.; Stone, W.S.; Swerdlow, N.R.; Tsuang, D.W.; Tsuang, M.T.; Turetsky, B.I.; Freedman, R.; Braff, D.L. (2011): Analysis of 94 Candidate Genes and 12 Endophenotypes for Schizophrenia From the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *Am J Psychiatry*.
- Gusella, J.F.; Wexler, N.S.; Conneally, P.M.; Naylor, S.L.; Anderson, M.A.; Tanzi, R.E.; Watkins, P.C.; Ottina, K.; Wallace, M.R.; Sakaguchi, A.Y. et al. (1983): A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature*, 306: 234–238.
- Harrison, P.J.; Weinberger, D.R. (2005): Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry*, 10: 40–68; image 45.
- Hong, L.E.; Wonodi, I.; Stine, O.C.; Mitchell, B.D.; Thaker, G.K. (2008): Evidence of missense mutations on the neuregulin 1 gene affecting function of prepulse inhibition. *Biol Psychiatry*, 63: 17–23.
- International Human Genome Sequencing Consortium (2004): Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*, 431: 931–945.
- International Human Genome Sequencing Consortium (2008): Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature*, 455: 237–241.
- John, B.; Lewis, K.R. (1966): Chromosome variability and geographic distribution in insects. *Science*, 152: 711–721.
- Joober, R.; Zarate, J.M.; Rouleau, G.A.; Skamene, E.; Boksa, P. (2002): Provisional mapping of quantitative trait loci modulating the acoustic startle response and prepulse inhibition of acoustic startle. *Neuropsychopharmacology*, 27: 765–781.
- Kendler, K.S.; Neale, M.C. (2010): Endophenotype: a conceptual analysis. *Mol Psychiatry*, 15: 789–797.
- Kendler, K.S.; Neale, M.C.; Kessler, R.C.; Heath, A.C.; Eaves, L.J. (1993): A longitudinal twin study of personality and major depression in women. *Arch Gen Psychiatry*, 50: 853–862.
- Kinney, G.G.; Wilkinson, L.O.; Saywell, K.L.; Tricklebank, M.D. (1999): Rat strain differences in the ability to disrupt sensorimotor gating are limited to the dopaminergic system, specific to prepulse inhibition, and unrelated to changes in startle amplitude or nucleus accumbens dopamine receptor sensitivity. *J Neurosci*, 19: 5644–5653.
- Kraepelin, E. (1909): *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. Barth, Leipzig.
- Kumari, V.; Antonova, E.; Zachariah, E.; Galea, A.; Aasen, I.; Ettinger, U.; Mitterschiffthaler, M.T.; Sharma, T. (2005): Structural brain correlates of prepulse inhibition of the acoustic startle response in healthy humans. *Neuroimage*, 26: 1052–1058.
- Lalouel, J.M.; Le Mignon, L.; Simon, M.; Fauchet, R.; Bourel, M.; Rao, D.C.; Morton, N.E. (1985): Genetic analysis of idiopathic hemochromatosis using both qualitative (disease status) and quantitative (serum iron) information. *Am J Hum Genet*, 37: 700–718.
- Leppert, M.; Burt, R.; Hughes, J.P.; Samowitz, W.; Nakamura, Y.; Woodward, S.; Gardner, E.; Lalouel, J.M.; White, R. (1990): Genetic analysis of an inherited predisposition to colon cancer in a family with a variable number of adenomatous polyps. *N Engl J Med*, 322: 904–908.
- Leppert, M.; Dobbs, M.; Scambler, P.; O'Connell, P.; Nakamura, Y.; Stauffer, D.; Woodward, S.; Burt, R.; Hughes, J.; Gardner, E. et al. (1987): The gene for familial polyposis coli maps to the long arm of chromosome 5. *Science*, 238: 1411–1413.
- Lettre, G.; Rioux, J.D. (2008): Autoimmune diseases: insights from genome-wide association studies. *Hum Mol Genet*, 17: R116–121.
- Lewandowski, K.E. (2007): Relationship of catechol-O-methyltransferase to schizophrenia and its correlates: evidence for associations and complex interactions. *Harv Rev Psychiatry*, 15: 233–244.
- Meyer-Lindenberg, A.; Weinberger, D.R. (2006): Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*, 7: 818–827.
- Millar, J.K.; Christie, S.; Anderson, S.; Lawson, D.; Hsiao-Wei Loh, D.; Devon, R.S.; Arveiler, B.; Muir, W.J.; Blackwood, D.H.; Porteous, D.J. (2001): Genomic structure and localisation within

- a linkage hotspot of Disrupted In Schizophrenia 1, a gene disrupted by a translocation segregating with schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 6: 173–178.
- Mitchell, K.J.; Porteous, D.J. (2011). Rethinking the genetic architecture of schizophrenia. *Psychol Med*, 41: 19–32.
- Montag, C.; Hartmann, P.; Merz, M.; Burk, C.; Reuter, M. (2008): D(2) receptor density and prepulse inhibition in humans: Negative findings from a molecular genetic approach. *Behav Brain Res*, 187: 428–432.
- Need, A.C.; Ge, D.; Weale, M.E.; Maia, J.; Feng, S.; Heinzen, E.L.; Shianna, K.V.; Yoon, W.; Kasperaviciute, D.; Gennarelli, M.; Strittmatter, W.J.; Bonvicini, C.; Rossi, G.; Jayathilake, K.; Cola, P.A.; McEvoy, J.P.; Keefe, R.S.; Fisher, E.M.; St Jean, P.L.; Giegling, I.; Hartmann, A.M.; Moller, H.J.; Ruppert, A.; Fraser, G.; Crombie, C.; Middleton, L.T.; St Clair, D.; Roses, A.D.; Muglia, P.; Francks, C.; Rujescu, D.; Meltzer, H.Y.; Goldstein, D.B. (2009): A genome-wide investigation of SNPs and CNVs in schizophrenia. *PLoS Genet*, 5: e1000373.
- Ng, M.Y.; Levinson, D.F.; Faraone, S.V.; Suarez, B.K.; DeLisi, L.E.; Arinami, T.; Riley, B.; Paunio, T.; Pulver, A.E.; Irmansyah; Holmans, P.A.; Escamilla, M.; Wildenauer, D.B.; Williams, N.M.; Laurent, C.; Mowry, B.J.; Brzustowicz, L.M.; Maziade, M.; Sklar, P.; Garver, D.L.; Abecasis, G.R.; Lerer, B.; Fallin, M.D.; Gurling, H.M.; Gejman, P.V.; Lindholm, E.; Moises, H.W.; Byerley, W.; Wijsman, E.M.; Forabosco, P.; Tsuang, M.T.; Hwu, H.G.; Okazaki, Y.; Kendler, K.S.; Wormley, B.; Fanous, A.; Walsh, D.; O'Neill, F.A.; Peltonen, L.; Nestadt, G.; Lasseter, V.K.; Liang, K.Y.; Papadimitriou, G.M.; Dikeos, D.G.; Schwab, S.G.; Owen, M.J.; O'Donovan, M.C.; Norton, N.; Hare, E.; Raventos, H.; Nicolini, H.; Albus, M.; Maier, W.; Nimgaonkar, V.L.; Terenius, L.; Mallet, J.; Jay, M.; Godard, S.; Nertney, D.; Alexander, M.; Crowe, R.R.; Silverman, J.M.; Bassett, A.S.; Roy, M.A.; Merette, C.; Pato, C.N.; Pato, M.T.; Roos, J.L.; Kohn, Y.; Amann-Zalcenstein, D.; Kalsi, G.; McQuillin, A.; Curtis, D.; Brynjolfson, J.; Sigurdsson, T.; Petursson, H.; Sanders, A.R.; Duan, J.; Jazin, E.; Myles-Worsley, M.; Karayiorgou, M.; Lewis, C.M. (2009): Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 14: 774–785.
- Oranje, B.; Geyer, M.A.; Bocker, K.B.; Leon Kene-mans, J.; Verbaten, M.N. (2006): Prepulse inhibition and P50 suppression: Commonalities and dissociations. *Psychiatry Res*.
- Palmer, A.A.; Breen, L.L.; Flodman, P.; Conti, L.H.; Spence, M.A.; Printz, M.P. (2003): Identification of quantitative trait loci for prepulse inhibition in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 165: 270–279.
- Pearlson, G.D.; Calhoun, V.D. (2009): Convergent approaches for defining functional imaging endophenotypes in schizophrenia. *Front Hum Neurosci*, 3: 37.
- Petrovsky, N.; Quednow, B.B.; Ettinger, U.; Schmechtig, A.; Mossner, R.; Collier, D.A.; Kuhn, K.U.; Maier, W.; Wagner, M.; Kumari, V. (2010): Sensorimotor gating is associated with CHRNA3 polymorphisms in schizophrenia and healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*, 35: 1429–1439.
- Petryshen, T.L.; Kirby, A.; Hammer, R.P. Jr.; Purcell, S.; O'Leary, S.B.; Singer, J.B.; Hill, A.E.; Nadeau, J.H.; Daly, M.J.; Sklar, P. (2005a): Two quantitative trait loci for prepulse inhibition of startle identified on mouse chromosome 16 using chromosome substitution strains. *Genetics*, 171: 1895–1904.
- Petryshen, T.L.; Middleton, F.A.; Kirby, A.; Aldinger, K.A.; Purcell, S.; Tahl, A.R.; Morley, C.P.; McGann, L.; Gentile, K.L.; Rockwell, G.N.; Medeiros, H.M.; Carvalho, C.; Macedo, A.; Dourado, A.; Valente, J.; Ferreira, C.P.; Patterson, N.J.; Azevedo, M.H.; Daly, M.J.; Pato, C.N.; Pato, M.T.; Sklar, P. (2005b): Support for involvement of neuregulin 1 in schizophrenia pathophysiology. *Mol Psychiatry*, 10: 366–374, 328.
- Prasad, K.M.; Keshavan, M.S. (2008): Structural cerebral variations as useful endophenotypes in schizophrenia: do they help construct «extended endophenotypes»? *Schizophr Bull*, 34: 774–790.
- Preston, G.A.; Weinberger, D.R. (2005): Intermediate phenotypes in schizophrenia: a selective review. *Dialogues Clin Neurosci*, 7: 165–179.
- Quednow, B.B. (2008): Defizite der sensomotorischen Leistung bei psychiatrischen Erkrankungen. *Zeitschrift für Neuropsychologie*: 1–25.
- Quednow, B.B.; Ettinger, U.; Mossner, R.; Rujescu, D.; Giegling, I.; Collier, D.A.; Schmechtig, A.; Kuhn, K.U.; Moller, H.J.; Maier, W.; Wagner, M.; Kumari, V. (2011): The schizophrenia risk allele C of the TCF4 rs9960767 polymorphism disrupts sensorimotor gating in schizophrenia spectrum and healthy volunteers. *J Neurosci*, 31: 6684–6691.
- Quednow, B.B.; Kuhn, K.U.; Mossner, R.; Schwab, S.G.; Schuhmacher, A.; Maier, W.; Wagner, M. (2008): Sensorimotor gating of schizophrenia patients is influenced by 5-HT2A receptor polymorphisms. *Biol Psychiatry*, 64: 434–437.

- Quednow, B.B.; Schmechtig, A.; Ettinger, U.; Petrovsky, N.; Collier, D.A.; Vollenweider, F.X.; Wagner, M.; Kumari, V. (2009): Sensorimotor gating depends on polymorphisms of the serotonin-2A receptor and catechol-O-methyltransferase, but not on neuregulin-1 Arg38Gln genotype: a replication study. *Biol Psychiatry*, 66:614–620.
- Quednow, B.B.; Wagner, M.; Mossner, R.; Maier, W.; Kuhn, K.U. (2010): Sensorimotor gating of schizophrenia patients depends on Catechol O-methyltransferase Val158Met polymorphism. *Schizophr Bull*, 36:341–346.
- Roussos, P.; Giakoumaki, S.G.; Adamaki, E.; Anastasios, G.; Nikos, R.K.; Bitsios, P. (2011a): The association of schizophrenia risk d-amino Acid oxidase polymorphisms with sensorimotor gating, working memory and personality in healthy males. *Neuropsychopharmacology*, 36:1677–1688.
- Roussos, P.; Giakoumaki, S.G.; Adamaki, E.; Bitsios, P. (2011b): The influence of schizophrenia-related neuregulin-1 polymorphisms on sensorimotor gating in healthy males. *Biol Psychiatry*, 69:479–486.
- Roussos, P.; Giakoumaki, S.G.; Bitsios, P. (2008a): The Dopamine D(3) Receptor Ser9Gly Polymorphism Modulates Prepulse Inhibition of the Acoustic Startle Reflex. *Biol Psychiatry*.
- Roussos, P.; Giakoumaki, S.G.; Bitsios, P. (2009): A risk PRODHD haplotype affects sensorimotor gating, memory, schizotypy, and anxiety in healthy male subjects. *Biol Psychiatry*, 65:1063–1070.
- Roussos, P.; Giakoumaki, S.G.; Rogdaki, M.; Pavlakis, S.; Frangou, S.; Bitsios, P. (2008b): Prepulse inhibition of the startle reflex depends on the catechol O-methyltransferase Val158Met gene polymorphism. *Psychol Med*: 1–8.
- Sachs, N.A.; Sawa, A.; Holmes, S.E.; Ross, C.A.; DeLisi, L.E.; Margolis, R.L. (2005): A frameshift mutation in Disrupted in Schizophrenia 1 in an American family with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Mol Psychiatry*, 10:758–764.
- Sandbrink, R.; Hartmann, T.; Masters, C.L.; Beyreuther, K. (1996): Genes contributing to Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*, 1:27–40.
- Schwarzkopf, S.B.; Lamberti, J.S.; Smith, D.A. (1993): Concurrent assessment of acoustic startle and auditory P50 evoked potential measures of sensory inhibition. *Biol Psychiatry*, 33:815–828.
- Stefansson, H.; Ophoff, R.A.; Steinberg, S.; Andreassen, O.A.; Cichon, S.; Rujescu, D.; Werge, T.; Pietiläinen, O.P.; Mors, O.; Mortensen, P.B.; Sigurdsson, E.; Gustafsson, O.; Nyegaard, M.; Tuulio-Henriksson, A.; Ingason, A.; Hansen, T.; Suvisaari, J.; Lonnqvist, J.; Paunio, T.; Borglum, A.D.; Hartmann, A.; Fink-Jensen, A.; Nordentoft, M.; Hougaard, D.; Norgaard-Pedersen, B.; Bottcher, Y.; Olesen, J.; Breuer, R.; Moller, H.J.; Giegling, I.; Rasmussen, H.B.; Timm, S.; Mattheisen, M.; Bitter, I.; Rethelyi, J.M.; Magnusdottir, B.B.; Sigmundsson, T.; Olason, P.; Masson, G.; Gulcher, J.R.; Haraldsson, M.; Fossdal, R.; Thorgeirsson, T.E.; Thorsteinsdottir, U.; Ruggeri, M.; Tosato, S.; Franke, B.; Strengman, E.; Kiemene, L.A.; Melle, I.; Djurovic, S.; Abramova, L.; Kaleda, V.; Sanjuan, J.; de Frutos, R.; Bramon, E.; Vassos, E.; Fraser, G.; Ettinger, U.; Picchioni, M.; Walker, N.; Touloupoulou, T.; Need, A.C.; Ge, D.; Yoon, J.L.; Shianna, K.V.; Freimer, N.B.; Cantor, R.M.; Murray, R.; Kong, A.; Golimbet, V.; Carracedo, A.; Arango, C.; Costas, J.; Jonsson, E.G.; Terenius, L.; Agartz, I.; Petursson, H.; Nothen, M.M.; Riettschel, M.; Matthews, P.M.; Muglia, P.; Peltonen, L.; St Clair, D.; Goldstein, D.B.; Stefansson, K.; Collier, D.A. (2009): Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*, 460:744–747.